

Akute und chronische Dysphagie bei kritisch-kranken Patienten mit schwerer Sepsis: Ergebnisse einer prospektiven, kontrollierten Beobachtungsstudie

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Jörg Michael Zielske

geboren am 27.02.1963 in Hannover

Gutachter:

1. Professor Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius
2. Professor Dr. med. Hubertus Axer
3. Professor Dr. med. Claus Wittekindt

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.09.2017

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	3
2	Abkürzungsverzeichnis	4
3	Zusammenfassung	5
4	Einleitung	7
5	Ziele	11
6	Acute and long-term dysphagia in critically ill patients with severe sepsis: Results of a prospective controlled observationa study. Joerg Zielske, Silvia Bohne, Frank M. Brunkhorst, Hubertus Axer, Orlando Guntinas-Lichius. Eur Arch Otorhinolaryngol (2014) 271:3085–3093 DOI 10.1007/s00405-014-3148-6 (Zielske et al. 2014)	12
7	Diskussion	21
8	Schlussfolgerung	24
9	Literatur- und Quellenverzeichnis	25
10	Anhang	30
10.1	Erhebungstabellen	30
10.2	Ehrenwörtliche Erklärung	32
10.3	Danksagung	33
10.4	Erklärung zum Anteil an der Publikation	34

2 **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
BMI	Body Mass Index
bzw.	Beziehungsweise
CIM	Critical-Illness-Myopathie
CIP	Critical-Illness-Polyneuropathie
CSCC	Center of Sepsis Control & Care
FEES	Fiberoptic Endoscopic Evaluation Of Swallowing
FOIS	Functional Oral Intake Scale
HNO	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
ICUAW	Intensive Care Unit Acquired Weakness
ITS/ ICU	Intensivstation
ICUs	Intensiv Care Units
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
PAS	Penetration Aspiration Scale
PICS	Post Intensive Care Syndrome
SIRS	Systemisch Inflammatorisches Response Syndrome
T1	Zeitpunkt 1
T2	Zeitpunkt 2
Tab.	Tabelle

3 Zusammenfassung

Eine Dysphagie (Schluckstörung) ist ein Hauptrisikofaktor für Morbidität und Mortalität bei kritisch kranken Patienten, die auf Intensivstationen (ITS) behandelt werden. Eine Sepsis ist eine wichtige Ursache, die zur intensivmedizinischen Behandlung führt oder als Folge der Behandlung auf ITS auftreten kann. Strukturierte HNO-ärztliche Untersuchungen zur Dysphagie bei ITS-Überlebenden mit schwerer Sepsis fehlen.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Faktoren Critical-Illness (kritische Erkrankung) Polyneuropathie (CIP) bzw. Critical-Illness-Myopathie (CIM) starken Einfluss in der Entwicklung und Anhalten von Dysphagie bei Patienten mit Sepsis haben.

Dazu wurden erstens, die Dysphagie bei septischen Patienten in der akuten und chronischen Phase, sowie zweitens CIP, CIM und andere Faktoren als Risikofaktoren für die Entwicklung von Langzeitdysphagie bei septischen Patienten betrachtet.

In einer prospektiven Studie wurden 30 Patienten mit schwerer Sepsis und als Kontrollgruppe 30 Patienten ohne schwere Sepsis eingeschlossen und mittels fiberendoskopischer Schlucktestung (FEES) getestet. Die Untersuchung erfolgte am Krankenbett nach 14 Tagen auf der ITS (T1) sowie vier Monate nach Beginn der kritischen Erkrankung (T2). Die Schwere der Schluckstörung wurde mit Hilfe der Penetration-Aspiration Scala (PAS) bewertet. Die Functional Oral Intake Scale (FOIS) wurde angewendet, um die notwendige Ernährung festzulegen. Primärer Endpunkt war die Bewertung der Dysphagie, definiert als PAS Score von >5 . Hierfür wurden die dichotomisierten Ergebnisparameter über multivariate binärische, logistische Regressionsmodelle mit einem schrittweisen Eintragen der Variablen bei T1 und T2 erstellt.

Zum Zeitpunkt T1 zeigten 19 von 30 der Patienten mit schwerer Sepsis eine Aspiration mit einem PAS Score von >5 , verglichen mit 7 von 30 kritisch kranken Patienten ohne Sepsis ($p=0,002$). Schwere Sepsis und Tracheostoma waren unabhängige Risikofaktoren für schwere Dysphagie mit Aspiration (PAS=5) bei T1 (jeweils $p=0,042$ und $0,006$). Die Mortalität nach vier Monaten (T2) betrug 57% bei Patienten mit schwerer Sepsis im Vergleich zu 20% bei Patienten ohne schwere Sepsis ($p=0,006$). Bei T2 waren Überlebende einer schweren Sepsis häufiger abhängig von einem Tracheostoma und

benötigten öfter Sonden- oder parenterale Ernährung (jeweils ($p=0,014$ und $p=0,040$). Die multivariate Analyse offenbarte das Vorhandensein eines Tracheostoma bei T1 als unabhängigen Risikofaktor für Langzeitdysphagie bei T2 ($p=0,03$).

Eine schwere Sepsis scheint ein maßgeblicher Risikofaktor für eine Langzeitdysphagie zu sein. Eine HNO-ärztliche Beurteilung von Schluckstörungen sollte daher obligatorisch bei der Entlassung von Überlebenden schwerer, kritischer Krankheiten aus der Intensivstation erfolgen, um bei dieser Risikogruppe frühzeitig eine logopädische Therapie einleiten zu können.

4 Einleitung

Unter Dysphagie versteht man die Störung der Aufnahme, der Zerkleinerung und des Transportes von Flüssigkeiten und Nahrung, einschließlich Speichel während der verschiedenen Schluckphasen [1]. Schluckstörungen sind ein häufiger Befund bei kritisch kranken Patienten, die auf Intensivstationen behandelt werden [2,3]. Dabei stellt die kritische Erkrankung eine lebensbedrohliche Situation dar, die häufig im Zusammenhang mit schweren, intensivmedizinisch behandlungspflichtigen Erkrankungen auftritt. Anhaltende Dysphagie nach der Extubation geht mit einem erhöhten Risiko nosokomialer Pneumonie, Reintubation und Tod in dieser Population [4] einher. Die Bedeutung von Langzeitdysphagie bei Überlebenden einer kritischen Krankheit ist hingegen nicht sehr gut untersucht [5]. ITS-Überlebende berichten von einem breiten Spektrum körperlicher, kognitiver und mentaler Beeinträchtigungen, welche auf einer Interessengruppenkonferenz als Post-Intensive Care Syndrome (PICS) zusammengefasst wurden [5]. Schluckstörungen im Rahmen akuter und langwieriger kritischer Krankheit stellen auf Grund ihres negativen Einflusses bezüglich des Patientenoutcomes ein wichtiges Forschungsgebiet dar [4-6]. Die Inzidenz schwerer Sepsis, dass heißt, einer systemischen Entzündungsreaktion als Antwort auf eine (meist bakterielle) Infektion mit Organdysfunktion, als eine Hauptursache kritischer Krankheit steigt weiter [7] und sinkende Todesfallraten resultieren in höheren Anteilen von Überlebenden, verbunden mit Langzeitmorbidity und Mortalität [8-10]. Die Bedeutung von akuter und Langzeitdysphagie in Verbindung mit der Entstehung einer kritischen Krankheit sind noch nicht erforscht worden. Des Weiteren ist unbekannt, ob schwere Sepsis, die mit zunehmender Intensiv- und Krankenhaussterblichkeit assoziiert ist, selbst einen inhärenten Einfluss auf die Schluckfunktion hat. Auch in den Monaten und Jahren nach der akuten Erkrankung wurde von Werdan et al. 2016 eine erhöhte Sterblichkeit der Betroffenen festgestellt [41]. In einer prospektiven Beobachtungsstudie beurteilten wir die Schluckfunktion mittels strukturierter HNO-ärztlicher Untersuchung bei Patienten nach schwerer Krankheit mit und ohne Sepsis um Erkenntnisse in die Entwicklung der Dysphagie über einen bestimmten Zeitraum zu gewinnen.

Patienten, die auf die ITS des Jenaer Universitätsklinikums aufgenommen wurden, sind für diese Studie zwischen Februar 2011 und April 2013 registriert worden.

Bei Patienten im Alter von ≥ 18 erfolgte ein Eignungsscreening, ob ein ITS-Aufenthalt von mindestens zwei Tagen zu erwarten sei. Patienten, welche die Kriterien für schwere Sepsis und/ oder septischen Schock erfüllten, bildeten die Versuchsgruppe [12]. Schwerkranken Patienten mit nicht infekt-assoziierten Organerkrankungen bildeten die Kontrollgruppe. Um eine vergleichbare Schwere akuter kritischer Krankheit zwischen Versuchsgruppe und Kontrollgruppe zu sichern, wurden nur Patienten mit einer akuten physiologischen und chronischen Gesundheitsauswertung II (APACHE II) Score ≥ 14 in die Kontrollgruppe aufgenommen. Weitere Ausschlusskriterien waren: Neuromuskuläre Störungen in der Anamnese (z.B. Polyneuropathie, schwere Myasthenia gravis, Myopathie und andere), bekannter Alkoholabusus, hochdosierte Steroidtherapie vor Sepsis (≥ 16 mg/kg Körpergewicht über fünf Tage), ITS-Aufenthalt ≥ 8 Tage vor Studienbeginn, sowie Teilnahme an einer anderen klinischen Studie. Grundlagencharakteristika, wie zu Grunde liegende Krankheit, Alter, Geschlecht, BMI, Charlson Comorbidity Index, Vorhandensein einer Pneumonie, Laborwerte und ITS-Parameter, wie Dauer des stationären Aufenthalts und Beatmungsdauer, wurden den Behandlungsunterlagen, sowie dem Sepsisregister des Universitätsklinikums Jena entnommen [13]. Die Patienten wurden zu zwei Zeitpunkten untersucht, 14 Tage (T1) und 4 Monate nach Beginn der kritischen Erkrankung (T2). Die klinische Schluckuntersuchung erfolgte 14 Tage (T1) und 4 Monate (T2) nach Beginn der kritischen Krankheit mittels fiberoptisch endoskopischer Evaluation des Schluckvorgangs (FEES) am Patientenbett. Die Ausrüstung bestand aus einem flexiblen fiberoptischen Rhinolaryngoskop mit einem Durchmesser von 3,7 mm (Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland) in Verbindung mit einer integrierten Lichtquelle, Kamera und einem digitalen Aufnahmesystem (TELE PACK X, Karl Storz, Tuttlingen, Germany, Abb. 1).



Abb. 1: Tragbare Ausrüstung und drei notwendige gefärbte Nahrungskonsistenzen.

Alle Untersuchungen wurden zur späteren Überprüfung aufgezeichnet. Dabei saß der Patient aufrecht im Bett in einer Sitzposition von mindestens 60° (Abb. 2).



Abb. 2: Bettseitige FEES-Untersuchung bei Applikation von flüssigem Bolus auf der Intensivstation.

Es wurde kein Betäubungsmittel angewendet. Das fiberoptische Laryngoskop wurde transnasal in den Mundrachenraum eingeführt, wo der Kehlkopf und die umliegenden Strukturen sichtbar gemacht werden konnten. Patienten wurden bei verschiedenen Aufgaben angeleitet, um den sensorischen und motorischen Status der Rachen- und Kehlkopfmechanismen zu untersuchen. Wir bewerteten die strukturellen Veränderungen des Rachens und des Kehlkopfes, die Zeit, die der Nahrungsbrei für die Bewegung durch den Kehlkopf benötigte und die Bewegungsrichtung, die er dabei nahm (Tab. 3 im Anhang). Wir bewerteten auch die Fähigkeit, die Luftröhre zu schützen und diesen Schutz für einige Sekunden aufrecht zu erhalten, die Fähigkeit, den Nahrungsbrei während des Schluckvorgangs zu beseitigen, das Vorhandensein von angesammeltem Nahrungsbrei und Substanzrückständen im unteren Rachenraum und die zeitliche Abstimmung von Nahrungsbrei und dem Kehlkopfvschluss.

Aspiration wurde als der Eintritt von Substanzen in die Luftröhre unterhalb des Levels der Stimmbänder definiert (Abb. 3).



Abb. 3: Penetration und Aspiration des flüssigen Bolus bei Verhalt im Hypopharynx rechts mit Übertritt der Flüssigkeit in den Larynx und in die Trachea bei inkomplettem Glottisschluss.

Die Untersuchung wurde in maximal vier Stufen durchgeführt. Falls der Patient nicht in der Lage war den Nahrungsbrei ohne Aspiration oder Penetration (hierbei gelangen Teile des Bolus in den Bereich des Kehlkopfeingangs) zu bewältigen, wurde die Untersuchung bei diesem Schritt zum Schutze des Patienten abgebrochen. Zuerst wurde das Schlucken des Speichels untersucht. Als zweiter Schritt wurde ein gefärbter (blaue Lebensmittelfarbe), halbflüssiger Nahrungsbrei (Joghurt), als dritter Schritt ein gefärbter, flüssiger Nahrungsbrei (Wasser) und als vierter Schritt ein gefärbter, fester Nahrungsbrei (Brot) verwendet, um die Unversehrtheit des Rachenschluckvorgangs festzustellen. Der innere Kehlkopf und die Luftwege wurden auf Hinweise untersucht, ob Nahrung in den Kehlkopfvorraum eingedrungen war und ob Aspiration von Nahrung unterhalb der Stimmbänder vor und nach dem Schlucken stattgefunden hat. Um die Schwere der Schluckstörung einschätzen zu können wurde die Penetration-Aspiration Scala (PAS) benutzt. (Tab. 1 im Anhang [15]). PAS ist eine 8 Punkteskala, um ausgewählte Penetrations- und Aspirationseignisse, die während FEES beobachtet wurden, zu messen. Um die notwendige Ernährung festzulegen, wurde die Functional Oral Intake Scale (FOIS) angewendet (Tab. 2 im Anhang [16]). Die FOIS wertet die funktionale Höhe der Flüssigkeits- und Nahrungsmittelaufnahme auf einer sieben Punkte Ordinalskala aus.

5 Ziele

Das Ziel dieser Arbeit war die Überprüfung des Schweregrades der Dysphagie bei T2, definiert als ein PAS Score von >5 in der Versuchsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, sowie den PAS Score bei T1 und den FOIS Wert bei T1 und T2 zu bestimmen. Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen den Merkmalen der Patienten und Eingriffen an der Schluckfunktion verbunden mit der ITS analysiert.

Eur Arch Otorhinolaryngol (2014) 271:3085–3093
DOI 10.1007/s00405-014-3148-6

MISCELLANEOUS

Acute and long-term dysphagia in critically ill patients with severe sepsis: results of a prospective controlled observational study

Joerg Zielske · Silvia Bohne · Frank M. Brunkhorst · Hubertus Axer · Orlando Guntinas-Lichius

Received: 30 April 2014 / Accepted: 10 June 2014 / Published online: 27 June 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Abstract Dysphagia is a major risk factor for morbidity and mortality in critically ill patients treated in intensive care units (ICUs). Structured otorhinolaryngological data on dysphagia in ICU survivors with severe sepsis are missing. In a prospective study, 30 ICU patients with severe sepsis and thirty without sepsis as control group were examined using bedside fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing after 14 days in the ICU (T1) and 4 months after onset of critical illness (T2). Swallowing dysfunction was assessed using the Penetration–Aspiration Scale (PAS). The Functional Oral Intake Scale was applied to evaluate the diet needed. Primary endpoint was the burden of dysphagia defined as PAS score >5. At T1, 19 of 30 severe sepsis patients showed aspiration with a PAS score >5, compared to 7 of 30 in critically ill

patients without severe sepsis ($p = 0.002$). Severe sepsis and tracheostomy were independent risk factors for severe dysphagia with aspiration (PAS > 5) at T1 ($p = 0.042$ and 0.006 , respectively). 4-month mortality (T2) was 57 % in severe sepsis patients compared to 20 % in patients without severe sepsis ($p = 0.006$). At T2, more severe sepsis survivors were tracheostomy-dependent and needed more often tube or parenteral feeding ($p = 0.014$ and $p = 0.040$, respectively). Multivariate analysis revealed tracheostomy at T1 as independent risk factor for severe dysphagia at T2 ($p = 0.030$). Severe sepsis appears to be a relevant risk factor for long-term dysphagia. An otorhinolaryngological evaluation of dysphagia at ICU discharge is mandatory for survivors of severe critical illness to plan specific swallowing rehabilitation programs.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00405-014-3148-6) contains supplementary material, which is available to authorized users.

J. Zielske · S. Bohne · O. Guntinas-Lichius (✉)
Department of Otorhinolaryngology, Jena University Hospital,
Lessingstrasse 2, 07740 Jena, Germany
e-mail: orlando.guntinas@med.uni-jena.de

J. Zielske · F. M. Brunkhorst · H. Axer
Centre for Sepsis Control and Care (CSCC), Jena University
Hospital, Jena, Germany

F. M. Brunkhorst
Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Jena
University Hospital, Jena, Germany

F. M. Brunkhorst
Center of Clinical Studies, Jena University Hospital, Jena,
Germany

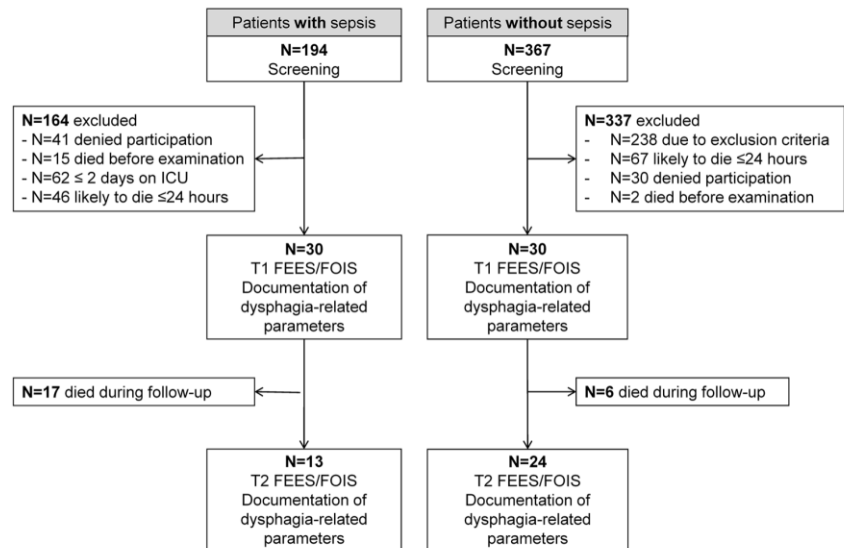
H. Axer
Hans Berger Department of Neurology, Jena University Hospital,
Jena, Germany

Keywords Critically ill · Intensive care · Severe sepsis · Dysphagia · Swallowing · Tracheostomy

Introduction

Swallowing dysfunction is a frequent finding in critically ill patients treated in intensive care units (ICUs) [1, 2], and persistent dysphagia after extubation is associated with an increased risk for hospital-associated pneumonia, re-intubation, and death in this population [3]. However, the role of long-term dysphagia in survivors of critical illness is not well explored [4]. ICU survivors report a wide range of physical, cognitive and mental impairments, which had been summarized as PICS (Post-Intensive Care Syndrome) by a recent stakeholders' conference [4]. Swallowing dysfunction in acute and protracted critical illness has been identified as an important research area because of its negative influence on patient outcome [3–5].

Fig. 1 Patient flow in the study and study visits at T1 and T2



The incidence of severe sepsis as a major cause of critical illness continues to increase [6], and decreasing fatality rates result in higher rates of survivors associated with long-term morbidity and mortality [7–9]. The meaning of acute and long-term dysphagia and its contribution to the disease burden of critical illness have not yet been investigated. Furthermore, it is unknown if severe sepsis itself has an intrinsic influence on the swallowing function.

In a prospective observational study, we evaluated swallowing function using a structured otorhinolaryngological examination in both survivors of critically ill patients with severe sepsis and without severe sepsis, to get insights into the evolution of dysphagia over time.

Materials and methods

Patients

The study protocol (German Clinical Trials Register [DRKS] DRKS-ID: DRKS00000650) was approved by the ethics committee of Jena University Hospital (No. 2771-02/10). Written informed consent was obtained from all patients or their legal representative, using a structured procedure [10].

Patients admitted to the ICUs of Jena University Hospital were enrolled between February 2011 and April 2013. Patients ≥ 18 years of age were screened for eligibility if they required an ICU stay of at least 2 days. Patients who fulfilled criteria for severe sepsis and/or septic shock composed the experimental group [11]. Critically ill patients with organ dysfunction not related to infection composed

the control group. To ensure comparable severity of acute critical illness between the experimental and control group, only patients with an Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score ≥ 14 were enrolled into the control group.

Further exclusion criteria were: history of neuromuscular disorders (such as polyneuropathy, myasthenia gravis, myopathy and others), known alcohol abuse, high-dose steroid therapy before sepsis (≥ 16 mg/kg body weight for 5 days), ICU stay ≥ 8 days before enrollment and participation in another clinical study.

Baseline characteristics, i.e., underlying disease, age, gender, body mass index, Charlson Comorbidity Index, presence of pneumonia, laboratory values and ICU characteristics, i.e., duration of stay, length of mechanical ventilation, were obtained from the medical records and a standardized prospective sepsis registry established at Jena University Hospital, respectively [12]. Patients were examined twice, at 14 days (T1) and 4 months after onset of critical illness (T2). Figure 1 summarizes patient flow in the study and study visits.

Swallowing assessments

Patients received a clinical swallowing examination including a bedside fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES) 14 days after onset of critical illness (T1) and 4 months later (T2). All investigations were performed by two experienced investigators from the Dpt. of Otorhinolaryngology (J. Z. and S.B). The equipment consisted of a 3.7-mm-diameter flexible fiberoptic rhinolaryngoscope (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) in combination with an

integrated light source, camera, and digital recording system (TELE PACK X, Karl Storz, Tuttlingen, Germany). All examinations were recorded for later review. The FEES protocol has been described in detail elsewhere [13]. In brief, the patient sat in bed in at least a 60° upright position. No anesthetic was applied. The fiberoptic laryngoscope was passed transnasally to the oropharynx, where the larynx and surrounding structures could then be visualized. Patients were led through various tasks to evaluate the sensory and motor status of the pharyngeal and laryngeal mechanisms. We assessed structural changes of the larynx and pharynx, timing and direction of movement of the bolus through the pharynx, the ability to protect the airway and to uphold airway protection for some seconds, the capability to clear the bolus during deglutition, presence of pooling and residue of material in the hypopharynx, and timing of bolus and laryngeal closure. Aspiration was defined as the entry of material into the airway below the levels of the true vocal cords. The examination was performed in maximal four steps. If the patient was not able to handle the bolus without aspiration or penetration, the examination was stopped at this step. First, swallowing of patient's saliva was examined. Second step, a stained (blue food coloring) semi-liquid bolus (yoghurt), third a stained liquid bolus (water), and fourth a stained solid bolus (bread) were then given to determine the integrity of pharyngeal deglutition. The interior larynx and airway were examined for evidence of food penetration within the laryngeal vestibule and aspiration of food below the true vocal folds before and after each swallow. To assess the severity of the swallowing dysfunction, the Penetration–Aspiration Scale (PAS) was used (Supplement figure 1 [14]). PAS is an 8-point scale to quantify selected penetration and aspiration events observed during FEES. To evaluate the diet needed, the Functional Oral Intake Scale (FOIS) was applied (Supplement figure 2 [15]). The FOIS evaluates the functional level of food and liquid intake on a 7-point ordinal scale.

Outcome measures

The primary endpoint was the burden of dysphagia at T2 defined as a PAS score >5 in the experimental group compared to the control group. Secondary endpoints were the PAS score at T1 and the FOIS score at T1 and T2. Furthermore, the association of patient's characteristics and ICU-related interventions on swallowing function was analyzed.

Statistical analysis

If not indicated otherwise, data are presented with mean values \pm standard deviation (SD). All statistical analyses were performed using IBM SPSS, version 20.0. The

Chi-square test was used to compare baseline nominal variables between the group of patients with sepsis and without sepsis (Table 1). The Mann–Whitney test was used to compare continuous variables between the group of patients with sepsis and without sepsis (Table 1). Pearson's correlation was used to correlate the PAS and FOIS results. The Chi-square test was also used to compare nominal variables describing the swallowing function between the group of patients with sepsis and without sepsis at T1 (Table 2) and T2 (Table 4). Multivariate binary logistic regression models with stepwise entry of variables were generated for the dichotomized outcome parameters PAS score >5 at T1 and T2 (Tables 3, 5). Patients' characteristics and process parameters for regression analysis were derived from those suggestive of significant associations with exception of the underlying disease ($p < 0.05$). Nominal p values of two-tailed tests are reported. The significance level was set at $p < 0.05$.

Results

Patients' and disease characteristics

Of 60 enrolled critically ill patients, 30 had severe sepsis and 30 had organ dysfunction not related to infection (Table 1). Severe sepsis originated from pulmonary (68 %), abdominal (18 %), mediastinal (7 %), urogenital (4 %), and cardiovascular (4 %) sites. Patients with severe sepsis were less likely to have a recent history of surgery ($p < 0.0001$) and had higher rates of pneumonia, tracheostomy, and nutrition via nasogastric tube or parenteral nutrition at T1 ($p < 0.0001$; $p = 0.024$; $p = 0.026$, respectively). The overall length of stay in the ICU and the length of mechanical ventilation prior to T1 were significantly longer in severe sepsis patients ($p = 0.016$ and $p < 0.0001$, respectively). There was no significant difference in age, gender, BMI, APACHE II score and comorbidities as measured by the APACHE II score and Charlson Comorbidity Index. Furthermore, there was no difference in the degree of inflammation between both groups, as reflected by C-reactive protein levels and leukocyte counts.

Swallowing function after 14 days in the ICU (T1)

Using the PAS as scoring system, fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES) revealed aspiration in 19 of 30 (63 %) severe sepsis patients, compared to 7 of 30 (23 %) critically ill patients without severe sepsis ($p = 0.002$) (Table 2). There were also significant differences in the Functional Oral Intake Scale (FOIS) with 24 of 30 (80 %) severe sepsis patients having restricted

Table 1 Characteristics of patients at onset of critical illness and after 14 days of ICU stay (T1)

Variables	All ICU patients <i>n</i> = 60	ICU patients with severe sepsis <i>n</i> = 30	ICU patients without sepsis <i>n</i> = 30	<i>p</i>
Age (years), mean \pm SD	68.8 \pm 9.2	67.2 \pm 10.7	70.4 \pm 7.4	0.329
Gender (male/female), <i>n</i>	42/18	22/8	32/20/10	0.573
BMI ^a (kg/m ²), mean \pm SD	29.0 \pm 5.8	30.4 \pm 6.9	27.6 \pm 4.4	0.086
Recent surgical history, <i>n</i>				<0.0001
Elective surgery	18	2	16	
Emergency surgery	11	6	5	
No history of surgery	31	22	9	
APACHE II, mean \pm SD ^b	21.0 \pm 5.8	22.0 \pm 5.8	20.0 \pm 5.7	0.121
Charlson comorbidity Index at T1, <i>n</i>				0.869
Low (0–2)	24	11	13	
Moderate (3–4)	21	11	10	
High (≥ 5)	15	8	7	
Pneumonia at T1 (yes/no), <i>n</i>	23/37	18/12	5/25	<0.0001
Tracheostomy at T1 (yes/no), <i>n</i>	18/42	13/17	5/25	0.024
Nutrition at T1, <i>n</i>				0.026
Oral	21	6	15	
Nasogastric tube	33	19	14	
Parenteral or PEG ^c	6	5	1	
CRP ^d at T1 (mg/l), mean \pm SD	104 \pm 69	109 \pm 83	99 \pm 51	0.947
Leukocytes at T1 (Gpt/l), mean \pm SD	10.3 \pm 4.8	10.0 \pm 5.6	10.6 \pm 4.1	0.416
Length of mechanical ventilation (h), mean \pm SD	204 \pm 186	295 \pm 170	113 \pm 156	<0.0001
ICU length of stay (days), mean \pm SD	22 \pm 14	25 \pm 12	19 \pm 16	0.016

p values less than 0.05 are in bold

^a Body mass index; calculated as weight in kilograms divided by the squared height in meters

^b Missing subscores on the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) were counted as 0. This scale ranges from 0 to 71, with higher scores indicating a greater severity of illness

^c Percutaneous endoscopic gastrostomy

^d Serum C-reactive protein levels

Table 2 Swallowing function in the ICU (T1)

Variables	All ICU patients <i>n</i> = 60	ICU patients with severe sepsis <i>n</i> = 30	ICU patients without severe sepsis <i>n</i> = 30	<i>p</i>
PAS ^a , <i>n</i>				<0.002
No aspiration (1–5)	34	11	23	
Aspiration (6–8)	26	19	7	
FOIS ^b , <i>n</i>				0.028
Total by mouth (4–7)	40	6	14	
Limited/nothing by mouth (1–3)	20	24	16	
Pooling of saliva in the mouth (yes/no), <i>n</i>	29/31	18/12	11/19	0.071
Pooling of saliva in the hypopharynx (yes/no), <i>n</i>	34/26	22/8	12/18	0.009
Aspiration of saliva (yes/no), <i>n</i>	23/37	19/11	8/26	<0.0001

p values less than 0.05 are in bold

^a Penetration–Aspiration Scale

^b Functional Oral Intake Scale

Table 3 Binary regression analysis of baseline variables associated with PAS score >5 in the ICU (T1)

Variables	OR ^a (95 % CI) ^b	<i>p</i>
Sepsis	5.8 (1.1–32.3)	0.042
Recent surgical history		
No history of surgery	Reference	0.757
Elective surgery	2.0 (0.3–13.2)	0.470
Emergency surgery	1.0 (0.2–6.3)	0.966
Pneumonia	1.4 (0.3–6.6)	0.641
Tracheostomy	11.9 (2.1–69.3)	0.006
Length of mechanical ventilation	1.0 (0.9–1.0)	0.837

Penetration–Aspiration Scale, dichotomized as no aspiration (1–5) versus aspiration (6–8)

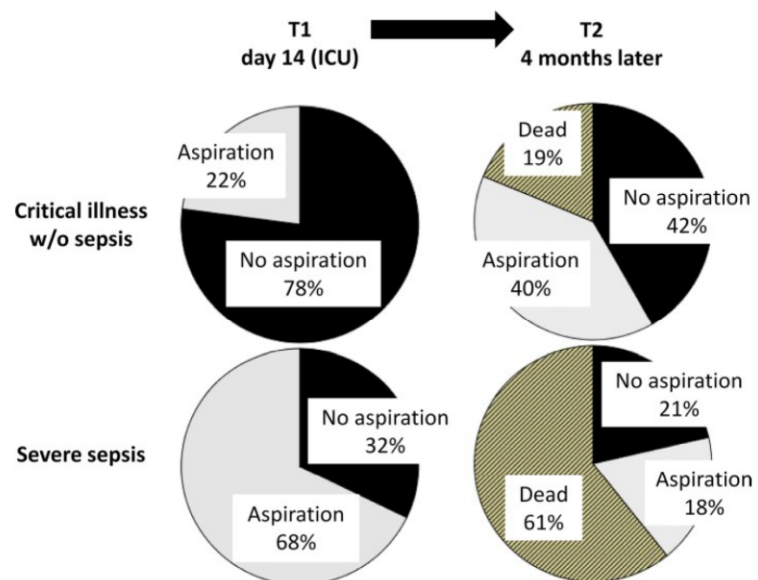
p values less than 0.05 are in bold

^a Odds ratio

^b Confidence interval

or limited oral intake versus 16 of 30 (53 %) in the control group ($p = 0.028$). FOIS negatively correlated with PAS ($r = -0.856$; $p < 0.0001$). Pooling of saliva in the mouth, pooling of saliva in the hypopharynx, and aspiration of saliva were also more frequent in patients with severe sepsis ($p = 0.071$; $p = 0.009$; $p < 0.0001$; respectively). The multivariate analysis revealed that a history of severe sepsis ($p = 0.042$) and the presence of tracheostomy ($p = 0.006$) were independent risk factors for severe dysphagia with aspiration (PAS > 5) at T1 (Table 3).

Fig. 2 Relationship of swallowing dysfunction (no aspiration versus aspiration) at T1 (left side) and at T2 (right side), at T2 including patients who died



Swallowing function at 4 months after onset of critical illness (T2)

Figure 2 illustrates the relation between swallowing function at T1 and T2 for both groups of patients. After 4 months, mortality was 57 % (17 of 30 patients) in the severe sepsis groups, compared to 20 % (6 of 30 patients) in the control group ($p = 0.003$; Table 4). Aspiration (PAS score of 6–8) at T1 and restricted oral intake (FOIS < 4) at T1 were not significantly related to the risk of death during the follow-up ($p = 0.276$; $p = 0.133$, respectively). Tracheotomized patients had a higher risk of death ($p = 0.018$).

Following discharge from the primary care hospital, 83 % of severe sepsis survivors and 81 % of the control group had received a general rehabilitation program in specified rehabilitation units ($p = 0.912$). However, only 15 % of severe sepsis survivors and 9 % of the patients in the control group had received a specialized swallowing rehabilitation program ($p = 0.211$). Focusing only on the subgroup of patients with aspiration at T1, 50 % of severe sepsis survivors and 33 % of patients in the control group had received a specialized swallowing rehabilitation program ($p = 0.558$).

Ongoing swallowing dysfunction after 4 months of critical illness was related to more severe impairments for severe sepsis survivors. 10 of 13 (23 %) were still tracheotomized, whereas no survivor ($n = 24$) in the control group had a tracheostomy ($p = 0.014$). Moreover, only 9 of 13 (69 %) severe sepsis survivors had regular oral intake, compared to 1 of 24 patients (96 %) in the control

Table 4 Swallowing function after 4 months (T2)

Variables	All patients <i>n</i> = 60	Patients with severe sepsis <i>n</i> = 30	Patients without severe sepsis <i>n</i> = 30	<i>p</i>	
Patients alive (yes/no), <i>n</i>	37/23	13/17	24/6	0.003	
		All patients alive at T2 <i>n</i> = 37	Patients with sepsis at T1 and alive at T2 <i>n</i> = 13	Patients without sepsis at T1 and alive at T2 <i>n</i> = 24	
Tracheostomy (yes/no), <i>n</i>		3/34	3/10	0/24	0.014
Nutrition, <i>n</i>					0.040
Oral		32	9	23	
Nasogastric tube		2	1	1	
Parenteral or PEG		3	3	0	
PAS ^a at T1, <i>n</i>					0.139
No aspiration (1–5)		23	6	17	
Aspiration (6–8)		14	7	7	
PAS ^b at T2, <i>n</i>					0.405
No aspiration (1–5)		31	10	21	
Aspiration (6–8)		6	3	3	
ΔPAS					0.964
Improved		15	5	10	
Unchanged		17	6	11	
Worsened		5	2	3	
ΔPAS only of patients with aspiration (6–8) at T1					0.111
Improved		10	4	6	
Unchanged		3	3	0	
Worsened		1	0	1	
FOIS ^c , <i>n</i>					0.067
Total by mouth (4–7)		29	8	21	
Limited/nothing by mouth (1–3)		8	5	3	
ΔFOIS ^c					0.771
Improved		17	7	10	
Unchanged		17	5	12	
Worsened		3	1	2	
ΔFOIS only of patients with limited/nothing by mouth (1–3) at T1					0.309
Improved		15	5	10	
Unchanged		4	3	1	
Worsened		3	1	2	

p values less than 0.05 are in bold

ΔFOIS FOIS at T2 minus FOIS at T1, ΔPAS PAS at T2 minus PAS at T1

^a Penetration–Aspiration Scale

^b Percutaneous endoscopic gastrostomy

^c Functional Oral Intake Scale

group ($p = 0.040$). All other assessments were not significantly different. In severe sepsis survivors, the frequency of aspiration at T1 and at T2 was not higher compared to survivors in the control group ($p = 0.139$ and $p = 0.405$, respectively). Furthermore, individual improvements in

swallowing function from T1 to T2 as measured by PAS and FOIS score were not different between the survivors in both groups (Table 4). The multivariate analysis exposed that the only independent risk factor for aspiration at T2 was tracheostomy at T1 ($p = 0.030$; Table 5).

Table 5 Binary regression analysis of baseline variables associated with PAS score >5 at 4 months (T2)

Variables	OR ^a (95 % CI) ^b	<i>p</i>
Sepsis	1.1 (0.03–35.7)	0.961
Recent surgical history		
No history of surgery	Reference	0.930
Elective surgery	2.1 (0.04–95.3)	0.704
Emergency surgery	0	0.999
Pneumonia	1.6 (0.1–27.0)	0.751
Tracheostomy	14.0 (1.3–151.0)	0.030
Length of mechanical ventilation	1.0	0.445

Penetration–Aspiration Scale, dichotomized as no aspiration (1–5) versus aspiration (6–8)

p values less than 0.05 are in bold

^a Odds ratio

^b Confidence interval

Discussion

Dysphagia is frequent among critically ill patients [1, 2] with silent or symptomatic aspiration as a major risk factor for the development of acute lung injury, weaning failure, prolonged length of stay in the ICU, and an increased case fatality [16, 17]. A variety of conditions including prolonged intubation, decreased level of consciousness, neuromuscular weakness, inadequate cough, structural abnormalities of the pharynx or larynx, a history of chemotherapy or radiotherapy contribute to severe dysphagia development [3, 16–20]. Accordingly, our results suggest that tracheostomy might be an indirect indicator of the evolution of long-term dysphagia and to be an independent risk factor for severe dysphagia in the ICU setting. Moreover, severe sepsis itself appears to be an independent risk factor for the development of acute dysphagia in critically ill patients.

To our knowledge, no studies have addressed the role of long-term dysphagia in survivors of critical illness in contrast to ICU-acquired short-term dysphagia so far [21]. Previous larger studies on long-term dysphagia were limited to patients with stroke with 30–50 % of patients showing swallowing abnormalities 6–24 months after acute stroke [22–24]. Probable risk factors for long-term dysphagia following stroke are ICU-acquired aspiration, an impaired cognitive dysfunction at discharge, and prolonged tube feeding [23].

In our study, 18 % of long-term survivors of critical illness (23 % of severe sepsis survivors) had severe dysphagia with aspiration. Overall, 33 % of the survivors (46 % of severe sepsis survivors) showed swallowing abnormalities. This means that the frequency of long-term mild to severe dysphagia is in the range of stroke survivors.

Likewise, nutrition via feeding tube at T1 was associated with a higher risk of aspiration in our study. Furthermore,

tracheostomy at T1 and the length of stay in the ICU were independent risk factors for long-term severe dysphagia. In contrast, severe sepsis was not a significant independent risk factor for long-term impairment of swallowing function. However, due to excessive long-term mortality, loss to follow-up was large and patient numbers were limited for assessments 4 months after critical illness.

We used FEES for bedside evaluation of swallowing function. In the intensive care setting, FEES has been suggested as a suitable method for a safe, and precise bedside evaluation to identify patients at risk of aspiration and to guide decannulation decisions in daily routine [17, 25, 26]. However, invasive videofluoroscopic evaluation with barium swallow might have a higher detection rate and the rate of silent aspirations may have been underestimated in our study. A major disadvantage of videofluoroscopy is the transport of critically ill patients in outside facilities, which limits its use as a bedside diagnostic test in ICU patients in clinical routine and for application in larger clinical trials [17].

We used the PAS scale to identify aspiration and a scale >5 at T1 and T2 as well-defined primary and secondary endpoints. Although originally validated for application with fluoroscopy, PAS has been excellently validated for application with FEES [27]. To support the clinical impact of the swallowing examination by FEES and PAS, the FOIS scale as a valid and reliable instrument to evaluate the functional eating ability was additionally applied [28]. FOIS correlated significantly with the results of FEES and PAS evaluations at T1 and T2, underlining the clinical impact of the FEES method. According to our findings, we suggest FEES and PAS as prerequisites for assessment of swallowing function in interventional studies in critically ill patients, which are urgently needed [4].

Our study has several limitations. First, for obvious reasons we were not able to perform evaluations of swallowing function before onset of critical illness but the medical histories of the patients before onset of the disease and the exclusion criteria make a relevant dysphagia before the onset of critical illness very unlikely. Second, our sample size was limited to 60 patients and third, the association between severe sepsis and severe dysphagia was investigated in a study sample with high pretest probability of dysphagia, which needs to be taken into account when interpreting the findings. Furthermore, we could not clarify a causal relationship between dysphagia and severe sepsis and the attributable mortality due to dysphagia remains unknown. Finally, our study was restricted to one follow-up examination after 4 months.

Nevertheless, severe sepsis turned out to be a risk factor for severe dysphagia in critically ill patients and our findings may stimulate other investigators to perform clinical and translational research. Oropharyngeal swallowing is

a complex sensorimotor phenomenon [29]. Intensive care unit-acquired muscular weakness (ICUAW), as the consequence of critical illness polyneuropathy (CIP) and/or critical illness myopathy (CIM), occurs in at least 50 % of critical ill patients [30]. About 70 % of patients with severe sepsis develop alterations of the peripheral nervous system [31, 32]. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) have been shown to be important risk factors to develop CIP and CIM [33–35]. In our study, all severe sepsis patients showed typical clinical and electrophysiological signs of CIP and CIM (data not shown), so that muscular weakness and/or sensory deafferentation in CIP may play a possible role in the development of dysphagia. A structured otorhinolaryngological protocol for evaluation of dysphagia at ICU discharge is mandatory for survivors of severe critical illness to plan specific swallowing rehabilitation programs.

In conclusion, two of three patients with severe sepsis in our study presented with symptoms of aspiration 14 day after onset of critical illness. After 4 months, long-term dysphagia was significantly more often compared to critically ill patients without severe sepsis. Severe sepsis appears to be a relevant risk factor for the acquirement of long-term dysphagia in critically ill patients. Tracheostomy on the ICU was an independent risk factor for long-term dysphagia. We performed a standardized evaluation by a multidisciplinary team consisting of intensive care specialists, neurologists, otorhinolaryngologists and speech therapists. Such an evaluation of dysphagia should become standard in every critically ill patient as dysphagia is a most significant factor for rehabilitation, morbidity, and finally quality of life. The present results suggest an undersupply of specific swallowing rehabilitation programs after discharge from the ICU. The utility of rehabilitation programs to decrease the rates of long-term dysphagia in former critically ill patients should be addressed in future studies.

Acknowledgments The study was supported by the Center of Sepsis Control & Care (CSCC), funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF; Grant No. 01 E0 1002); by the Paul Martini Sepsis Research Group, funded by the Thuringian Ministry of Education, Science and Culture (ProExcellence; Grant No. PE 108–2); the publically funded Thuringian Foundation for Technology, Innovation and Research (STIFT); and the German Sepsis Society (GSS). The authors have no financial interest to declare in relation to the content of this article.

Conflict of interest The authors indicate that they have no conflict of interest.

References

- Batty S (2009) Communication, swallowing and feeding in the intensive care unit patient. *Nurs Crit Care* 14(4):175–179
- Skoretz SA, Flowers HL, Martino R (2010) The incidence of dysphagia following endotracheal intubation: a systematic review. *Chest* 137(3):665–673
- Macht M, Wimbish T, Clark BJ et al (2011) Postextubation dysphagia is persistent and associated with poor outcomes in survivors of critical illness. *Crit Care* 15(5):R231
- Needham DM, Davidson J, Cohen H et al (2012) Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 40(2):502–509
- Moraes DP, Sassi FC, Mangilli LD et al (2013) Clinical prognostic indicators of dysphagia following prolonged orotracheal intubation in ICU patients. *Crit Care* 17(5):R243
- Martin GS (2012) Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogenesis and outcomes. *Expert Rev Anti Infective Ther* 10(6):701–706
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J et al (2007) Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 35(5):1244–1250
- Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM et al (2010) Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 304(16):1787–1794
- Winters BD, Eberlein M, Leung J et al (2010) Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 38(5):1276–1283
- Weimann A, Kern BR, Löffler M et al (2013) Enrolment of intensive care patients in clinical studies. Ethical, legal and organizational problems from an interdisciplinary point of view. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 108(4):303–310
- Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. (2010) Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society [Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)] and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine [Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)]. *Ger Med Sci* 8:Doc14
- Schmidt K, Gensichen J, Thiel P et al (2013) A prospective observational web-based registry for assessment of long-term outcome in patients with severe sepsis. *Infection* 41(Suppl 1):S1–S90
- Dziewas R, Warnecke T, Olenberg S et al (2008) Towards a basic endoscopic assessment of swallowing in acute stroke—development and evaluation of a simple dysphagia score. *Cerebrovasc Dis* 26(1):41–47
- Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB et al (1996) A penetration–aspiration scale. *Dysphagia* 11(2):93–98
- Crary MA, Mann GD, Groher ME (2005) Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 86(8):1516–1520
- Barker J, Martino R, Reichardt B et al (2009) Incidence and impact of dysphagia in patients receiving prolonged endotracheal intubation after cardiac surgery. *Can J Surg* 52(2):119–124
- Mirzakhani H, Williams JN, Mello J et al (2013) Muscle weakness predicts pharyngeal dysfunction and symptomatic aspiration in long-term ventilated patients. *Anesthesiology* 119(2):389–397
- Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW et al (2008) Swallowing disorders in the first year after radiation and chemoradiation. *Head Neck* 30(2):148–158
- Noordally SO, Sohawon S, De Gieter M et al (2011) A study to determine the correlation between clinical, fiber-optic endoscopic evaluation of swallowing and videofluoroscopic evaluations of swallowing after prolonged intubation. *Nutr Clin Pract* 26(4):457–462
- Miles A, Zeng IS, McLauchlan H et al (2013) Cough reflex testing in Dysphagia following stroke: a randomized controlled trial. *J Clin Med Res* 5(3):222–233

21. Zielske J, Bohne S, Axer H, et al. (2013) Dysphagia management of acute and long-term critically ill intensive care patients. *Med Klin Intensivmed Notfmed* PMID:23430119 [Epub ahead of print]
22. Mann G, Hankey GJ, Cameron D (1999) Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 30(4):744–748
23. Ickenstein GW, Stein J, Ambrosi D et al (2005) Predictors of survival after severe dysphagic stroke. *J Neurol* 252(12):1510–1516
24. Carnaby G, Hankey GJ, Pizzi J (2006) Behavioural intervention for dysphagia in acute stroke: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 5(1):31–37
25. Warnecke T, Teismann I, Oelenberg S et al (2009) The safety of fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in acute stroke patients. *Stroke* 40(2):482–486
26. Warnecke T, Suntrup S, Teismann IK et al (2013) Standardized endoscopic swallowing evaluation for tracheostomy decannulation in critically ill neurologic patients. *Crit Care Med* 41(7):1728–1732
27. Todd JT, Stuart A, Lintzenich CR et al (2013) Stability of aspiration status in healthy adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 122(5):289–293
28. McMicken BL, Muzzy CL, Calahan S (2010) Retrospective ratings of 100 first time-documented stroke patients on the Functional Oral Intake Scale. *Disabil Rehabil* 32(14):1163–1172
29. Humbert IA, German RZ (2013) New directions for understanding neural control in swallowing: the potential and promise of motor learning. *Dysphagia* 28(1):1–10
30. Khan J, Harrison TB, Rich MM (2008) Mechanisms of neuromuscular dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin* 24(1):165–177, x
31. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF et al (1991) Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 99(1):176–184
32. Visser LH (2006) Critical illness polyneuropathy and myopathy: clinical features, risk factors and prognosis. *Eur J Neurol* 13(11):1203–1212
33. Khan J, Harrison TB, Rich MM et al (2006) Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 67(8):1421–1425
34. Zink W, Kollmar R, Schwab S (2009) Critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit. *Nature Rev Neurol* 5(7):372–379
35. Latronico N, Bolton CF (2011) Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 10(10):931–941

7 Diskussion

Nach unserem Kenntnisstand ist die vorliegende Studie die erste, die sich mit der Rolle der Langzeitdysphagie bei Überlebenden schwerer Krankheiten, im Gegensatz zur auf der ITS erworbenen Kurzzeitdysphagie beschäftigt [22]. Frühere, größere Studien über Langzeitdysphagie beschränkten sich auf Schlaganfallspatienten. Hier zeigten 30-50% der Patienten 6-24 Monate nach dem akuten Schlaganfall Schluckabnormalitäten [23-25]. Wahrscheinliche Risikofaktoren für Langzeitdysphagie nach einem Schlaganfall sind auf der ITS erworbene Aspiration, eine verminderte kognitive Störung bei der Entlassung und eine verlängerte Ernährung durch einen Tubus [24]. Dysphagie kommt sehr häufig bei kritisch kranken Patienten [2,3] vor. Dabei stellt lautlose oder symptomatische Aspiration einen Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von akuten Lungenverletzungen, Versagen bei Beatmungsentwöhnung, einem verlängerten ITS-Aufenthalt und einer höheren Letalität dar [17,18]. Eine Vielfalt von Bedingungen, einschließlich verlängerter Intubation, verringertem Bewusstseinsgrad, neuromuskuläre Schwäche, unzulängliches Abhusten, strukturelle Anomalitäten der Rachenhöhle oder des Kehlkopfes oder eine Vorgeschichte mit Chemo- oder Strahlentherapie, tragen zur Entwicklung schwerer Dysphagie bei [4,17-21].

Die vorliegende Studie liefert folgende wesentliche Ergebnisse:

Die Daten deuten an, dass das Tracheostoma ein indirekter Indikator für die Entwicklung von Langzeitdysphagie und ein unabhängiger Risikofaktor für schwere Dysphagie im Rahmen der ITS sein könnte. Darüber hinaus scheint schwere Sepsis selbst ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von akuter Dysphagie bei kritisch kranken Patienten zu sein. In unserer Studie hatten 18% der Langzeitüberlebenden kritischer Krankheiten (23% der Überlebenden einer schweren Sepsis) eine schwere Dysphagie mit Aspiration. Insgesamt zeigten 33% der Überlebenden (46% der Überlebenden einer schweren Sepsis) Schluckanomalitäten. Dies bedeutet, dass häufiges Vorkommen von milder bis schwerer Dysphagie im Spektrum von Schlaganfallsüberlebenden zu finden ist. Desgleichen wurde in unserer Studie die Ernährung durch eine Ernährungssonde mit einem höheren Risiko von Aspiration in Verbindung gebracht.

Des Weiteren waren Tracheostoma bei T1 und die Länge des Aufenthalts auf der ITS unabhängige Risikofaktoren für schwere Langzeitdysphagie. Im Gegensatz dazu war schwere Sepsis kein signifikanter, unabhängiger Risikofaktor für Langzeitschädigungen der Schluckfunktion. Jedoch war auf Grund von übermäßiger Langzeitmortalität der Verlust für das Follow-up groß und die Anzahl an Patienten, die vier Monate nach Beginn der kritischen Krankheit noch zur Auswertung zur Verfügung standen, war eingeschränkt. Wir nutzten FEES für die Auswertung der Schluckfunktion am Krankenbett. Im Rahmen der ITS wurde FEES als eine passende Methode für eine sichere und präzise Krankenbettauswertung vorgeschlagen, um aspirationsgefährdete Patienten zu identifizieren und um Extubationsentscheidungen im Tagesablauf anzuleiten. Jedoch könnte eine invasive videofluoroskopische Auswertung mit Bariumschluck eine höhere Erfassungsrate haben und die Rate stiller Aspiration könnte in unserer Studie unterschätzt worden sein. Ein Hauptnachteil der Videofluoroskopie ist der Transport von schwerkranken Patienten von außerhalb liegenden Einrichtungen, was seine Benutzung für diagnostische Tests am Krankenbett bei Notaufnahmepatienten in der klinischen Routine und bei der Anwendung in größeren klinischen Tests einschränkt [18]. Wir nutzten die PAS Skala, um Aspiration zu identifizieren und eine Skala von >5 bei T1 und T2 als fest umrissene Endpunkte. Obwohl sie ursprünglich für die Anwendung mit Fluoroskopie validiert worden war, ist PAS auf exzellente Weise zur Anwendung mit FEES validiert worden [28]. Um den klinischen Effekt der Schluckuntersuchung durch FEES und PAS zu unterstützen, wurde die FOIS Skala zusätzlich als ein gültiges und zuverlässiges Instrument angewendet, um die funktionale Nahrungsaufnahme zu evaluieren [29]. FOIS korrelierte auf signifikante Weise mit den Ergebnissen von FEES- und PAS-Evaluationen bei T1 und T2. Dies betont die Zuverlässigkeit der FEES-Methode. Aufgrund unserer Erkenntnisse schlagen wir daher FEES und PAS als Standard für die Beurteilung der Schluckfunktion in interventionellen Studien bei kritisch kranken Patienten vor. Diese Aussagen sind erst jetzt, dank der vorliegenden Studie möglich [5].

Bei der Bewertung der vorliegenden Pilotstudie sind Limitationen zu beachten. Erstens waren wir aus naheliegenden Gründen nicht in der Lage, Auswertungen der Schluckfunktion vor dem Beginn der kritischen Krankheit durchzuführen.

Die Krankengeschichte der Patienten vor Beginn der Krankheit und die Ausschlusskriterien machten jedoch eine relevante Dysphagie vor dem Einsetzen der kritischen Krankheit sehr unwahrscheinlich. Zweitens war die Größe unserer Untersuchungsprobe auf 60 Patienten beschränkt und drittens wurde die Verbindung zwischen schwerer Sepsis und schwerer Dysphagie in einer Studienprobe mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit einer Dysphagie untersucht. Dies muss in Betracht gezogen werden, wenn unsere Ergebnisse interpretiert werden. Des Weiteren konnten wir keine kausale Beziehung zwischen Dysphagie und schwerer Sepsis verdeutlichen und die zuschreibbare Mortalität, bedingt durch Dysphagie, bleibt unbekannt. Schlussendlich war unsere Studie auf ein Follow-up nach vier Monaten beschränkt. Nichtsdestotrotz stellte sich schwere Sepsis als ein Risikofaktor für schwere Dysphagie bei schwerkranken Patienten heraus und unsere Ergebnisse könnten den Anreiz für andere Forscher schaffen, klinische und translatorische Forschungen zu betreiben. Oropharyngeales Schlucken ist ein komplexes, sensomotorisches Phänomen [30]. Auf der ITS erworbene muskuläre Schwäche (ICUAW), als Konsequenz kritischer Krankheitspolyneuropathie (CIP) und/ oder kritische Krankheitsmyopathie (CIM), kommt bei wenigstens 50% der kritisch kranken Patienten vor [31]. Ungefähr 70% der Patienten mit schwerer Sepsis entwickeln Veränderungen des peripheren Nervensystems [32,33]. Sepsis und das systemische entzündliche Reaktionssyndrom (SIRS) wurden als wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung von CIP und CIM aufgezeigt [34-36]. In unserer Studie zeigten alle schweren Sepsispatienten typische klinische und elektrophysiologische Zeichen von CIP und CIM, so dass muskuläre Schwäche und/ oder sensorische Differenzierung bei CIP eine mögliche Rolle bei der Entwicklung von Dysphagie spielen könnte. Ein strukturiertes otorhinolaryngologisches Protokoll zur Auswertung der Dysphagie beim Entlassen aus der Intensivstation ist verbindlich für Überlebende einer schweren Krankheit, um spezifische Schluckrehabilitätsprogramme zu planen. Schließlich zeigten zwei der drei schweren Sepsispatienten unserer Studie 14 Tage nach Einsetzen der kritischen Krankheit Symptome der Aspiration. Nach vier Monaten kam Langzeitdysphagie bedeutend häufiger bei kritisch-kranken Patienten mit schwerer Sepsis vor als bei Patienten ohne schwere Sepsis. Schwere Sepsis scheint ein relevanter Risikofaktor für den Erwerb von Langzeitdysphagie bei kritisch kranken Patienten zu sein. Das Vorhandensein eines Tracheostoma auf der ITS war ein unabhängiger Risikofaktor für Langzeitdysphagie.

8 Schlussfolgerung

Wir führten eine standardisierte Evaluation durch ein fächerübergreifendes Team aus. Dieses Team bestand aus Intensivbehandlungsspezialisten, Neurologen, Otorhinolaryngologen und Sprachtherapeuten. Solch eine Evaluation von Dysphagie sollte bei jedem kritisch-kranken Patienten Standard werden, da Dysphagie ein höchst bedeutsamer Faktor für die Rehabilitation, die Krankheitshäufigkeit und schließlich für die Lebensqualität ist. Die derzeitigen Ergebnisse deuten eine Unterversorgung spezifischer Schluckrehabilitationsprogramme nach Entlassung aus der ITS an. Die Nützlichkeit von Rehabilitationsprogrammen, um die Langzeitdysphagieraten bei vorherig kritisch kranken Patienten zu senken, sollte in zukünftigen Studien angesprochen werden. Die aktuelle Literaturrecherche für 2014 bis 2016 lässt einen positiven Trend erkennen, da auch andere Autoren unsere Erkenntnisse diesbezüglich bestätigten [37-48].

9 **Literatur- und Quellenverzeichnis**

1. Reiter R, Brosch S (2012) Update oropharyngeal dysphagia part 1: Physiology, pathology and diagnosis. *Laryngorhinootologie* 91(4):224–227
2. Batty S (2009) Communication, swallowing and feeding in the intensive care unit patient. *Nurs Crit Care* 14(4):175–179
3. Skoretz SA, Flowers HL, Martino R (2010) The incidence of dysphagia following endotracheal intubation: a systematic review. *Chest* 137(3):665–673
4. Macht M, Wimbish T, Clark BJ et al (2011) Postextubation dysphagias persistent and associated with poor outcomes in survivors of critical illness. *Crit Care* 15(5):R231
5. Needham DM, Davidson J, Cohen H et al (2012) Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders conference. *Crit Care Med* 40(2):502–509
6. Moraes DP, Sassi FC, Mangilli LD et al (2013) Clinical prognostic indicators of dysphagia following prolonged orotracheal intubation in ICU patients. *Crit Care* 17(5):R243
7. Martin GS (2012) Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infective Ther* 10(6):701–706
8. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J et al (2007) Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 35(5):1244–1250
9. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM et al (2010) Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 304(16):1787–1794
10. Winters BD, Eberlein M, Leung J et al (2010) Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 38(5):1276–1283
11. Weimann A, Kern BR, Loffler M et al (2013) Enrolment of intensive care patients in clinical studies. Ethical, legal and organizational problems from an interdisciplinary point of view. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 108(4):303–310
12. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. (2010) Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society [Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)] and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine [Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)]. *Ger Med Sci* 8:Doc14

13. Schmidt K, Gensichen J, Thiel P et al (2013) A prospective observational web-based registry for assessment of long-term outcome in patients with severe sepsis. *Infection* 41(Suppl 1):S1–S90
14. Dziewas R, Warnecke T, Olenberg S et al (2008) Towards a basic endoscopic assessment of swallowing in acute stroke-development and evaluation of a simple dysphagia score. *Cerebrovasc Dis* 26(1):41–47
15. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB et al (1996) A penetration-aspiration scale. *Dysphagia* 11(2):93–98
16. Crary MA, Mann GD, Groher ME (2005) Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 86(8):1516–1520
17. Barker J, Martino R, Reichardt B et al (2009) Incidence and impact of dysphagia in patients receiving prolonged endotracheal intubation after cardiac surgery. *Can J Surg* 52(2):119–124
18. Mirzakhani H, Williams JN, Mello J et al (2013) Muscle weakness predicts pharyngeal dysfunction and symptomatic aspiration in long-term ventilated patients. *Anesthesiology* 119(2):389–397
19. Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW et al (2008) Swallowing disorders in the first year after radiation and chemoradiation. *Head Neck* 30(2):148–158
20. Noordally SO, Sohawon S, De Gieter M et al (2011) A study to determine the correlation between clinical, fiber-optic endoscopic evaluation of swallowing and videofluoroscopic evaluations of swallowing after prolonged intubation. *Nutr Clin Pract* 26(4):457–462
21. Miles A, Zeng IS, McLauchlan H et al (2013) Cough reflex testing in Dysphagia following stroke: a randomized controlled trial. *J Clin Med Res* 5(3):222–233
22. Zielske J, Bohne S, Axer H, et al. (2013) Dysphagia management of acute and long-term critically ill intensive care patients. *Med Klin Intensivmed Notfmed* PMID:23430119 [Epub ahead of print]
23. Mann G, Hankey GJ, Cameron D (1999) Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 30(4):744–748
24. Ickenstein GW, Stein J, Ambrosi D et al (2005) Predictors of survival after severe dysphagic stroke. *J Neurol* 252(12):1510–1516
25. Carnaby G, Hankey GJ, Pizzi J (2006) Behavioural intervention for dysphagia in acute stroke: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 5(1):31–37

26. Warnecke T, Teismann I, Oelenberg S et al (2009) The safety of fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in acute stroke patients. *Stroke* 40(2):482–486
27. Warnecke T, Suntrup S, Teismann IK et al (2013) Standardized endoscopic swallowing evaluation for tracheostomy decannulation in critically ill neurologic patients. *Crit Care Med* 41(7):1728–1732
28. Todd JT, Stuart A, Lintzenich CR et al (2013) Stability of aspiration status in healthy adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 122(5):289–293
29. McMicken BL, Muzzy CL, Calahan S (2010) Retrospective ratings of 100 first time-documented stroke patients on the Functional Oral Intake Scale. *Disabil Rehabil* 32(14):1163–1172
30. Humbert IA, German RZ (2013) New directions for understanding neural control in swallowing: the potential and promise of motor learning. *Dysphagia* 28(1):1–10
31. Khan J, Harrison TB, Rich MM (2008) Mechanisms of neuromuscular dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin* 24(1):165–177
32. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF et al (1991) Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 99(1):176–184
33. Visser LH (2006) Critical illness polyneuropathy and myopathy: clinical features, risk factors and prognosis. *Eur J Neurol* 13(11):1203–1212
34. Khan J, Harrison TB, Rich MM et al (2006) Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 67(8):1421–1425
35. Zink W, Kollmar R, Schwab S (2009) Critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit. *Nature Rev Neurol* 5(7):372–379
36. Latronico N, Bolton CF (2011) Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 10(10):931–941
37. H. Axer, J. Rosendahl and F.M. Brunkhorst (2014) Neurologische und psychische Langzeitfolgen der Sepsis. *Journal: Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*. Volume 109, Issue 8, pp 596–603
38. Min-Hsuan Tsai, Shih-Chi Ku, Tyng-Guey Wang, Tzu-Yu Hsiao, Jang-Jaer Lee, Ding-Cheng Chan, Guan-Hua Huang and Cheryl Chia-Hui Chen (2016) Swallowing dysfunction following endotracheal intubation. *Journal: Medicine*. Volume 95, Number 24, Page e3871

39. J. Winck, R. Camacho and N. Ambrosino (2015) Multidisciplinary rehabilitation in ventilator-dependent patients: Call for action in specialized inpatient facilities. Journal: Revista Portuguesa de Pneumologia, Volume 21, Issue 6, November-December 2015, Pages 334–340
40. Andrea Kleindienst, Francisco Marin and Frank Dodoo-Schittko (2015) Dysphagia Diagnosed by Fiberoptic Endoscopy Is Common and Transient in Critical Illness Polyneuropathy. Journal: Critical Care Medicine, Volume 43, Number 2, Page 492–493
41. Karl Werdan, Ursula Müller-Werdan, Hans-Peter Schuster, Frank M. Brunkhorst. 2016. Sepsis und MODS, Langzeitmorbidity, -letalität und Lebensqualität, 5. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, pp 361–375
42. M.-D. Heidler. 2016. Sprache Stimme Gehör, Neurologische Kurz- und Langzeitfolgen der Sepsis – eine neue Herausforderung für Sprachtherapeuten. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG, e10–e18
43. Katia Alonso Rodrigues, Flávia Ribeiro Machado, Brasília Maria Chiari, Heloísa Baccaro Rosseti, Paula Lorenzon, Maria Inês Rebelo Gonçalves (2015) Swallowing rehabilitation of dysphagic tracheostomized patients under mechanical ventilation in intensive care units: a feasibility study, Revista Brasileira de Terapia Intensiva Vol 27, Issue 1, p64–71
44. Jane Guttendorf. (2016). Swallowing Dysfunction in Critical Illness. Critical Care Alert. Vol 23. Issue 12, p89–91
45. Rachel J. Jolley, Hude Quan, Nathalie Jetté, Keri Jo Sawka, Lucy Diep, Jade Goliath, Derek J Roberts, Bryan G Yipp, Christopher J Doig. (2015). Validation and optimisation of an ICD-10-coded case definition for sepsis using administrative health Switzerland: Springer International Publishing, Pages pp 37–53
46. Roberta Weber Werle, Eduardo Matias dos Santos Steidl, Renata Mancopes (2016) Oropharyngeal dysphagia and related factors in post-cardiac surgery: a systematic review, Cardiac surgery and oropharyngeal dysphagia. CoDAS 28(5):646–652
47. G. Michels, M.Motzko, M. Weinert, M. Bruckner, R. Pfister, O. Guntinas-Lichius (2015) Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin. Volume 110, Issue 3, pp 174–181

48. C. Lerzer, M. Pfeifer (2014) Leitlinie Prolongiertes Weaning. Dtsch med Wochenschr The German guideline, 139(31/32):1579-1582
49. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB et al (1996) A penetration-aspiration scale. Dysphagia 11(2):93–98
50. Crary MA, Mann GD, Groher ME (2005) Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients. Arch Phys Med Rehabil 86(8):1516–1520

10 Anhang

10.1 Erhebungstabellen

Tab. 1 Penetrations-Aspirations-Skala (PAS; adaptiert nach [49], beurteilt mit FEES und/ oder Röntgen-Breischluck)

Grad	Beschreibung	
1	Keine Penetration	Keine Aspiration
2	Penetration kranial der Stimmlippen mit kompletter Reinigung	
3	Penetration kranial der Stimmlippen ohne kompletter Reinigung	
4	Penetration im Niveau der Stimmlippen mit kompletter Reinigung	
5	Penetration im Niveau der Stimmlippen ohne kompletter Reinigung	
6	Aspiration mit Reinigung der Trachea	Aspiration
7	Aspiration ohne Reinigung der Trachea	
8	Aspiration und kein Hustenstoß	

Tab. 2 Skala zur Qualität der oralen Ernährung (Functional Oral Intake Scale; FOIS; adaptiert nach [50])

Level 1	Orale Ernährung unmöglich
Level 2	Abhängig von einer Ernährungssonde, aber orale Aufnahme von kleinen Mengen Essen oder Trinken möglich
Level 3	Abhängig von einer Ernährungssonde, aber regelmäßige zusätzlich orale Aufnahme von Essen und Trinken
Level 4	Orale Nahrungsaufnahme, aber beschränkt auf eine Nahrungskonsistenz
Level 5	Orale Nahrungsaufnahme, mehrere Nahrungskonsistenzen, aber eine spezielle Vorbereitung ist notwendig
Level 6	Orale Nahrungsaufnahme, mehrere Nahrungskonsistenzen, aber eine spezielle Vorbereitung ist nicht notwendig, doch es gibt Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme
Level 7	Normale orale Ernährung ohne Einschränkungen

Tab. 3 Funktionell Endoskopische Evaluation der Schluckfunktion (FEES)

Parameter	Flüssigkeit (Wasser)	Halbflüssig (Yoghurt)	Fest (Brot)
Kauen (normal/gestört)			
Leaking (ja/nein)			
Penetration (pre/intra/post/keine)			
Aspiration (pre/intra/post/keine)			
Flüssigkeits-/Nahrungsmittelreste in den valleculae (ja/nein)			
Flüssigkeits-/Nahrungsmittelreste in den sinus piriformes (ja/nein)			
Husten (ja/nein)			
Räuspern (ja/nein)			
Flüssigkeits-/Nahrungsmittelreste im Mund (ja/nein)			
Nasale Regurgitation (ja/nein)			
Orale Regurgitation (ja/nein)			
Kehlkopfelevation (normal/gestört)			
Drooling (ja/nein)			

10.2 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Herr Professor Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius, Herr Professor Dr. med. Hubertus Axer, Herr Professor Dr. med. Frank Martin Brunkhorst, Frau Dr. med. Silvia Bohne,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 27.02.1017

Jörg Michael Zielske

+

10.3 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius für seine außerordentliche und ambitionierte Betreuung meiner Arbeit.

Für die freundliche Überlassung des Themas und zahlreichen Anregungen während der Erstellung der Arbeit. Besonders hervorzuheben war die ständige Erreichbarkeit und schnelle Hilfe bei allen Problemen.

Ebenso gilt auch meinem besonderen Dank Herrn Professor Hubertus Axer, Herrn Professor Frank Martin Brunkhorst, Frau Dr. med. Sylvia Bohne und Fachgesundheits- und Krankenpflegerin für den Operationsdienst Frau Renate Gernhardt für die Unterstützung im Rahmen der Datenerhebung.

Diese Studie wurde unterstützt vom Center of Sepsis Control & Care (CSCC), finanziert vom deutschen Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF; Förderungsnummer 01 E0 1002; von der Paul Martini Sepsis Forschungsgruppe, finanziert vom Thüringer Ministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur (ProExcellence; Förderungsnummer PE 108-2), von der durch öffentliche Mittel finanzierten Thüringer Stiftung für Technologie, Innovation und Forschung (STIFT); und von der German Sepsis Society (GSS). Mein Dank richtet sich an alle Menschen, die direkt oder indirekt, hier involviert waren.

Last but not least, Herrn Privatdozent Dr. med. Gerd Fabian Folk, für seine sehr hilfreichen Ratschläge.

Erklärung zum Anteil an der Publikation

(entsprechend der Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät § 8, Abs. 2)

(diese Erklärung ist für jede Publikation, die der Promovent als Erstautor für die Dissertation vorlegt, abzugeben)

Diese Erklärung wird den Gutachtern mit der Arbeit übergeben.

Acute and long term dysphagia in critically ill patients
with severe sepsis: results of a prospective controlled
observational study

Arch Otorhinolaryngol (2014) 271:3085–3093 DOI 10.1007/s00405-014-3148-6

Durch den Zweit-, Drittautor usw. ist jeweils eine Erklärung abzugeben:

Zweitautor:

Hiermit erkläre ich, dass durch mich folgender Anteil an der Erarbeitung der Ergebnisse und des Manuskripts erbracht wurden:

Behne
Name

Silvia
Vorname

Durchführung & Dokumentation des faryngoskopischen
endoskopischen Evaluierung des Schluckens (FEES)
am Studienteilnehmer & als Vorbereitungs- / Ultraschall-
Vorbereitung für den Erstautor J. Ziesche

Dr. med. S. Behne
Praktische
Lehrstuhl für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Behne
Unterschrift,

8.6.14
Datum,

Jena
Ort

Erklärung zum Anteil an der Publikation
(entsprechend der Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät § 8, Abs. 2)
(diese Erklärung ist für jede Publikation, die der Promovent als Erstautor
für die Dissertation vorlegt, abzugeben)

Diese Erklärung wird den Gutachtern mit der Arbeit übergeben.

Acute and long term dysphagia in critically ill patients with severe sepsis:
results of a prospective controlled observational study
Eur Arch Otorhinolaryngol (2014) 271:3085–3093 DOI 10.1007/s00405-014-3148-6

Drittautor:

Hiermit erkläre ich, dass durch mich folgender Anteil an der Erarbeitung der
Ergebnisse und des Manuskripts erbracht wurden:

Brunkhorst Frank Martin

Studiendesign, Datenanalyse, Interpretation, Manuskripterstellung

Unterschrift,

04.02.15
Datum,

Jena
Ort

Viertautor:

Hiermit erkläre ich, dass durch mich folgender Anteil an der Erarbeitung der
Ergebnisse und des Manuskripts erbracht wurden:

Axer Hubertus

Studiendesign, Datenanalyse, Interpretation, Manuskripterstellung

Unterschrift,

4.3.2015
Datum,

Jena
Ort

Fünftautor:

Hiermit erkläre ich, dass durch mich folgender Anteil an der Erarbeitung der
Ergebnisse und des Manuskripts erbracht wurden:

Guntinas-Lichius Orlando

Studiendesign, Datenanalyse, Interpretation, Manuskripterstellung

Unterschrift,

15.04
Datum,

Jena
Ort